

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Spranger)

UNTERSUCHUNGEN ZUR KONZENTRIERLEISTUNG
DER KANINCHENNIERE UNTER L-THYROXINBEHANDLUNG

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Wolfgang Sekker
aus Groß-Gerau

Mainz 1974

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Untersuchungen zur Konzentrierleistung der
Kaninchenniere unter L-Thyroxinbehandlung

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen



vorgelegt von

Wolfgang Sekker
aus Groß-Gerau

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Professor Dr. med. J. Fischer

Referent: Professor Dr. med. E. Straub

Korreferent: Professor Dr. med. D. Lommer

Für die Überlassung des Themas und für wertvolle Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. med. E. Straub, Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik Mainz.

Für die Beratung in den statistischen Fragen dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. J. Berger am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

AUTOREN-VERZEICHNIS

1. H. H. H. H.

2. H. H. H. H.

3. H. H. H. H.

H. H. H. H.

Meinem Vater in Dankbarkeit gewidmet

H. H. H. H.

H. H. H. H.

H. H. H. H.

H. H. H. H.

H. H. H. H.

H. H. H. H.

H. H. H. H.

H. H. H. H.

H. H. H. H.

AUFBAU DER ARBEIT

- A. EINLEITUNG
- B. FRAGESTELLUNG
- C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN
 - I. Material und Methoden
 - a) Versuchstiere
 - b) Medikamente
 - c. Meßverfahren
 - II. Versuchsablauf
 - III. Statistische Analyse mit statistischer Beurteilung
- D. ERGEBNISSE
- E. DISKUSSION
- F. ZUSAMMENFASSUNG
- G. LITERATURANGABE

A. EINLEITUNG

Eine Harnflut nach Verabreichung von Schilddrüsenhormonen konnte bereits Eppinger (8) 1917 in klinischen Versuchen nachweisen. Marx (28) hat 1935 die Zusammenhänge zwischen Thyreoidea- und Nierenfunktion erstmals erörtert. Bevor die heute verfügbaren und speziell die Abhängigkeit des Diuresegrades von der L-Thyroxinaktivität betreffenden Erkenntnisse dargestellt werden, seien zunächst die gesicherten biologischen Wirkungen der Schilddrüsenhormone kurz aufgeführt.

Von vornherein muß betont werden, daß Angriffspunkt(e) und Wirkungsmodus dieser absolut essentiellen Hormone auf zellulär-biomolekularer Ebene trotz jahrzehntelanger großer Anstrengungen der klinischen und experimentellen Forschung noch nicht haben aufgeklärt werden können. Insbesondere ist bislang unentschieden, ob eine allen Effekten gemeinsame " primäre Fundamental-funktion " postuliert werden kann. Wachstum und Ausreifung bzw. Differenzierung des Organismus einerseits und Steuerung des Stoffwechsels andererseits imponieren jedenfalls zunächst als distinkte Leistungen der Thyreoideainkretion (1,25).

Der zur Zeit einigermaßen faßbare pharmakologische Angriffspunkt des Thyroxins liegt in der Zelle der Körperperipherie, und zwar an den spezifischen Rezeptoren der Mitochondrienmembran (29). Die physiologische Rolle des L-Thyroxins (und des L-Trijodthyronins) besteht vermutlich darin, daß durch strukturelle Veränderungen an der Mitochondrienmembran der Eintritt von Partnern der Atmung und des Energieaustausches kontrolliert wird.

Die Deutung der Feststellung, daß viele Enzyme unter Thyroxin eine Aktivitätssteigerung erfahren (1), ist noch nicht befriedigend gelungen. Es steht vorerst noch dahin, ob etwa die Steigerung der Ribosomen-RNA und der Proteinsynthese (20,25), die Hemmung gewisser Pyridinnucleotiddehydrogenasen (mit der Folge der Beschleunigung der Succinatoxydation) (20,25), die Förderung der Glykolyse (über den Pentosephosphatweg) (25) und die Anregung der α -Glycerophosphatdehydrogenase und vor allem der Adenosintriphosphatase (25) primäre oder sekundäre Bedeutung besitzen (die unter gänzlich unphysiologischen Bedingungen und nur in vitro beobachtete und unter Verwendung unzulässiger Analogieschlüsse fehlinterpretierte "Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung" ist irrigerweise in Beziehung gesetzt worden zur natürlichen Schilddrüsenhormonwirkung) (20,29).

Eine Wirkung des Thyroxins auf den Salz- und Wasserhaushalt wurde u.a. 1952 von Strauss und Mitarbeitern (36) festgestellt. Sie fanden bei Patienten mit Myxödem eine Erhöhung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, wobei die Plasmaelektrolyte im Bereich der Norm lagen. Es ergab sich dabei für die Wirkungsweise des Thyroxins eine Expansion des Intravasalvolumens auf Kosten des übrigen Extrazellulär volumens.

Fujimaki und Hildebrandt (12,13) bestätigten in Versuchen an Kaninchen, daß unter Thyroxin - sie applizierten eine relativ hohe Dosis - eine erhebliche Menge NaCl und Wasser vom Gewebe ins Blut übergeht. Dabei kommt es zu einer langdauernden Hydrämie, bei der die Gesamtblutmenge maximal 30 bis 40 % gegenüber der Norm erhöht ist. Mit diesem Einstrom geht eine starke Diurese bei hoher NaCl-Ausfuhr einher.

Gollwitzer-Meier (12,17) konnte beobachten, daß im Zuge des Flüssigkeitseinstroms in die Blutbahn die Plasmaspiegel von Natrium - und Chlorionen kaum absanken. Anders dagegen verhielten sich anorgan. Phosphat, dessen Konzentration im Serum deutlich absank. Der Kaliumspiegel i.S. fiel nur geringfügig ab, während Calcium i.S. ziemlich unverändert blieb. Daraus schloß man, daß offenbar aus dem Gewebe außer Wasser auch noch verschiedene Ionen abgezogen werden müssen. Byrom (5) zeigte 1933, daß die Kaliumabgabe beim gesunden Menschen nach Thyroxinapplikation aus den Körperzellen erfolgt, während die erhöhte Exkretion beim Hyperthyreotiker vorwiegend auf Mobilisierung aus dem Extrazellulärraum zurückgeht.

Strauss (36) und Straub (35) beschrieben eine allerdings phasenspezifische antinatriuretische Wirkung des exogen applizierten Thyroxins bei gleichzeitiger Erhöhung des Diuresegrads.

Um das Verständnis der Diskussion dieser und der eigenen Ergebnisse zu erleichtern, sollen kurzgefaßt die physiologischen Vorgänge bei der Verdünnungs- und Konzentrierungsarbeit in der Niere beschrieben werden.

Die heutigen Erkenntnisse stützen sich u.a. auf grundlegende Arbeiten von Wirz, Ullrich und Berliner (3,38, 39,40,45). Diese Autoren fanden an Versuchstieren, daß das Plasma-Ultrafiltrat am Anfang des proximalen Tubulus plasmaisoton ist und im Verlauf des absteigenden Teils der Henle'schen Schleife durch Übertritt von freiem Wasser in den benachbarten Interzellulärraum zunehmend hyperton wird. Im dicken Teil des aufsteigenden Schenkels der Henle'schen Schleife nun werden die Tubulusepithelien wasserundurchlässig, während ein aktiver Transportmechanismus

Na- und Cl-Ionen aus dem Tubuluslumen in die äußere Markzone schleust; dadurch wird der Harn hypoton; im distalen Konvolut und vor allem in den Sammelrohren ist das Tubulusepithel jedoch für Wasser wieder durchlässig, und da die Umgebung der Tubuli jetzt hyperten ist (siehe weiter unten!), kann es, sofern die Volumenhomöostase Wasserkonservierung, d.h. Konzentrierung des Harns verlangt, zum osmotisch bedingten Austritt von Wasser aus den Harnkanälchen kommen: der Harn wird erst isoton und dann relativ zum Plasma hyperten. Zum leichteren Verständnis soll die folgende Abbildung A dienen.

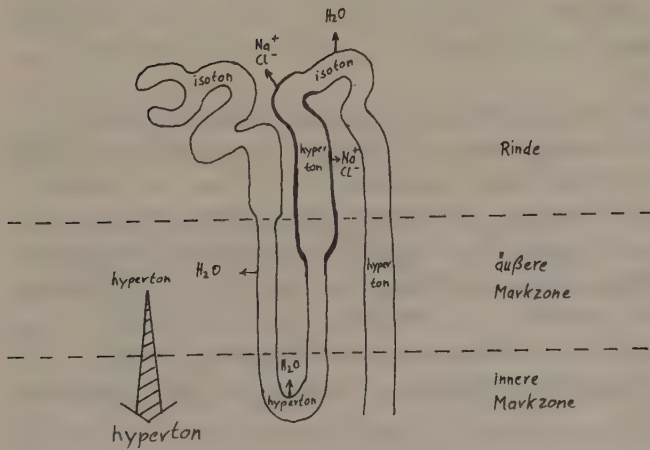


Abb. A

Die treibende Kraft für diese Vorgänge, die sich als Haarnadelgegenstrommechanismus beschreiben lassen, ist die aktive Na^+ -Pumpe im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife bei Wasserimpermeabilität des Epithels. Durch diesen aktiven Austritt von NaCl ohne die passive Nachfolge von Wasser aus den Tubuli in das benachbarte Interstitium wird dieses im Bereich des Nierenmarkes relativ zum Plasma hyperton. Aufgrund dieser Hypertonizität kommt es im absteigenden Schleifenschenkel zum osmotisch bedingten Wasseraustritt und damit zu einer intratubulären Urinkonzentrierung in Richtung auf die Schleifenspitze hin.

Die Wasserdurchlässigkeit des Epithels im Bereich des distalen Konvolutes und in den Sammelrohren nun wird in erster Linie vom antidiuretischen Hormon (ADH) gesteuert. Dieses lebenswichtige Hormon wird im Hypophysenhinterlappen (HHL) gebildet. Eine direkte Steuerung der ADH-Inkretion erfolgt über die Größe des Herzzeitvolumens (HZV).

ADH verändert die Permeabilität des distalen Tubulusepithels für Wasser insofern, als bei hoher ADH-Aktivität die Wasserdurchlässigkeit gesteigert ist und so freies Wasser aus dem Tubulus ins Nachbarmark rückdiffundieren kann, d.h. es entsteht ein stark konzentrierter, volumeneingeschränkter Urin; Bei Mangel an ADH ist diese Wasserrückdiffusion gehemmt, und es resultiert eine sog. Wasserdilution. Die Vermehrung des HZV gehört zu den gesicherten Thyroxineffekten und setzt die ADH-Inkretion herab.

Ein weiterer Parameter, der für die renale Harnkonzentrierungs- und Verdünnungsarbeit Relevanz besitzt, ist die Durchblutung des Nierenmarkes.

Wie bereits oben erwähnt und dargestellt wurde, ist die äußere und in noch stärkerem Maße die innere Markzone gegenüber dem Primärharn hypertont. Diese Hypertonität wird nun deutlich von der Durchblutung des Nierenmarkes beeinflusst.

Da aber eine Erhöhung des Blutdruckes als eine Wirkung des Thyroxins(25) direkt eine gesteigerte Durchblutung des Nierenmarkes mit sich bringt - der Autoregulationsmechanismus gilt nur für die Nierenrinde, nicht jedoch für das Nierenmark (37,40)-, und da eine medulläre Vasodilatation unter Thyroxin wahrscheinlich ist, fallen die aktiv ins Mark transportierten Na^+ - und Cl^- - Ionen osmotisch relativ weniger stark ins Gewicht, was als eine Art "Auswascheffekt" anzusehen ist. Als Folge hiervon geht die Wasserrückdiffusion in das Mark, besonders aus den Sammelrohren, zwangsläufig zurück, und die Wasserdiurese nach Thyroxinapplikation wäre somit zunächst erklärt, zumal die Permeabilität des distalen Tubulusepithels durch Schilddrüsenhormon unmittelbar und infolge der thyroxinbedingten Hypercalcämie bzw. Hypercalciurie mittelbar reduziert wird.

Die genannten-bewiesenen oder hypothetischen-Thyroxineffekte greifen jedenfalls in Prozesse ein, die bei der Konzentrierungsarbeit der Niere eine entscheidende Rolle spielen.

Es lag daher nahe, die Frage zu stellen und in einem gezielten Versuchsansatz einer Antwort zuzuführen:

B.

WIRD DIE KONZENTRATIONSFÄHIGKEIT DER NIERE

DURCH L-THYROXIN BEEINFLUSST ?

LASSEN SICH SCHLÜSSE AUF DIE DIESBEZÜGLICHE

WIRKUNGSWEISE UND DIE TUBULÄREN ANSATZPUNKTE

DES SCHILDDRÜSENHORMONS ZIEHEN ?

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methoden

- a. Versuchstiere: Wir verwendeten 6 gesunde Albinokaninchen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von etwa 2500 g. Während einer 10-tägigen Eingewöhnungsperiode wurden die Tiere einzeln in Automatikstoffwechselkäfigen (Fa. UNO, Zevenaar, Holland; Typ B/w 2/3) gehalten und ausschließlich mit "altromine K" und Wasser ad libitum ernährt.
- b. L-Thyroxin: Verwendet wurde L-Thyroxin-Natrium der Firma Henning, Berlin ($C_{15}H_{10}J_4NNaO_4$, Molekulargewicht 798,68; H_2O -Gehalt: 7,53%; L-3,5,3-Trijodthyronin-Anteil: 0,3%). Es wurde als 0,005 %ige neutrale wässrige Lösung in Form einer subcutanen Quaddel in die Rückenhaut injiziert.
- c. Verfahren zur Bestimmung der einzelnen Parameter:
Bei allen Tieren wurde das tägliche Körpergewicht durch Wiegen auf einer handelsüblichen Säuglingswaage registriert.
 1. An allen Sammelharnproben wurden täglich bestimmt:
 - a) das Urinvolumen mit 100ml-Meßzylinder auf ein ml Genauigkeit;
 - b) Natrium, Kalium und Calcium am Flammenphotometer (Eppendorf);
 - c) Chlor am Chloridmeter (Typ EEL, Fa. Ima, Gießen);
 - d) anorg. Phosphat am Photometer (Eppendorf) nach der Mikrolitermethode mit ASID-Reagenzien;
 - e) die Osmolarität am Osmometer der Fa. Schulze

2. An allen Serumproben wurden - mit Ausnahme von Volumens - dieselben Parameter nach demselben Verfahren bestimmt. Zusätzlich wurde die Gesamteiweiß-Konzentration nach der "Mercotest-Gesamteiweiß-Biuret-Methode" der Fa. Merck, Darmstadt, und der Hämatokritwert mit den heparinisierten Mikroglasröhrchen der Firma HAWKSLEY, England, in der Mikrozentrifuge ermittelt.

II. Versuchsablauf

Der Versuch erstreckt sich über insgesamt 32 Versuchstage und unterteilt sich in 3 Abschnitte:

- a. 10-tägige Versuchsperiode, in der sich die Tiere an die Umgebung der Stoffwechselkäfige gewöhnen sollten;
- b. Periode A vom 1. - 16. Tag, in der die Tiere ohne Anwendung von Medikamenten (Thyroxin) beobachtet wurden. Am 7. und 12. Versuchstag wurde bei allen Tieren die Wasserzufuhr ausgesetzt.
- c. In einem zweiten Versuchsabschnitt B wurde den Tieren vom 17. - 23. Versuchstag L-Thyroxin in einer Dosis von 1 Mikrogramm/ 100g Körpergewicht injiziert. Dabei wurden am 20. und 23. Versuchstag Dursttage eingelegt.
- d. Der dritte Versuchsabschnitt C vom 24. - 32. Tag war wiederum eine Phase ohne Thyroxinbehandlung, in der am 28. Tag Trinkwasser vorenthalten wurde.

Das blut- und urinchemische Verhalten wurde nach Schema (s.u.) untersucht. Die Blutentnahme (4ml) erfolgte mit Hilfe einer Saugglocke aus einer Ohrvene nach Schnitteröffnung, jeweils um 11,00 Uhr, an Wasserentzugstagen zusätzlich um 23,00 Uhr.

Der Harn wurde automatisch gesammelt. An Dursttagen wurden handelsübliche Einmal-Blasen-Katheter (Typ Thiemann 6 Ch) verwendet.

	Wasserentzug	Medikation	Urinchemie	Blutchemie
1. Tag	Ø	Ø	Ø	Ø
2. Tag	Ø	Ø	Ø	+
3. Tag	Ø	Ø	+	Ø
4. Tag	Ø	Ø	+	Ø
5. Tag	Ø	Ø	+	+
6. Tag	Ø	Ø	+	Ø
7. Tag	+	Ø	+	++
8. Tag	Ø	Ø	+	+
9. Tag	Ø	Ø	+	Ø
10. Tag	Ø	Ø	+	+
11. Tag	Ø	Ø	+	Ø
12. Tag	Ø	Ø	+	++
13. Tag	Ø	Ø	+	+
14. Tag	Ø	Ø	+	Ø
15. Tag	Ø	Ø	+	Ø
16. Tag	Ø	Ø	+	Ø
17. Tag	Ø	+	+	+
18. Tag	Ø	+	+	Ø
19. Tag	Ø	+	+	Ø
20. Tag	+	+	+	++
21. Tag	Ø	+	+	+
22. Tag	Ø	+	+	Ø
23. Tag	+	+	+	++
24. Tag	Ø	Ø	+	+
25. Tag	Ø	Ø	+	Ø
26. Tag	Ø	Ø	+	Ø
27. Tag	Ø	Ø	+	Ø
28. Tag	+	Ø	+	++
29. Tag	Ø	Ø	+	+
30. Tag	Ø	Ø	+	Ø
31. Tag	Ø	Ø	+	Ø
32. Tag	Ø	Ø	+	+

Zeichenerklärung:

Wasserentzug: Ø=kein Wasserentzug, + = 24-stündiges Dursten

Medikation: Ø=kein Medikament, + = L-Thyroxinapplikation

Urinchemie: +=24-stündiges Harnsammeln

Blutchemie: Ø=keine Blutentnahme,

+=Blutabnahme um 11,00 Uhr

++=Blutabnahme um 11,00 Uhr und 23,00 Uhr

III. Statistische Analyse

Die Beantwortung der hauptsächlichlichen Fragestellung dieser Untersuchung, nämlich nach dem Einfluß von Thyroxin auf die renale Konzentrierungsleistung bzw. den renalen Eliminationsmodus für bestimmte Elektrolyte, setzt die Prüfung der Wirkung a) des Flüssigkeitsentzugs und b) der Thyroxinapplikation auf das nicht durstende Normaltier voraus.

Die sich ergebenden Teilfragen werden unter dem statistischen Gesichtspunkt getrennt behandelt.

1. Die einzelnen Parameter (siehe oben) werden für jeden Versuchstag und jedes Tier als Einzelkurven graphisch dargestellt (Abb. 1-8). Für die Werte der Blutanalyse werden, da sie nicht an jedem Versuchstag durchgeführt werden, die graphische Darstellungsform der Punkttabellen gewählt (Abb. 9 - 16).
2. a) Der Einfluß von Thyroxin auf das Normaltier
Da in den unter 1. dargestellten Kurven der Urinwerte physiologischerweise erhebliche Schwankungen von einem zum anderen Versuchstag auftreten und so diese Kurven etwas unübersichtlich erscheinen, werden, um Veränderungen durch Thyroxin besser übersehen zu können, jeweils drei hintereinandergelegene Einzelwerte zu einem neuen Wert zusammengefaßt. Die jeweiligen drei Einzelwerte sind so gewählt, daß sie von den dazwischenliegenden Dursttagen möglichst wenig beeinflußt werden. Es ergeben sich somit für jedes Tier für die gesamte Versuchsdauer 6 neue Werte, die in den Punkttabellen Abb. 17-23 graphisch dargestellt werden.

So stellt der neu erhaltene Wert t_1 den Mittelwert der Meßwerte vom 3., 4., 5. Versuchstag dar; weiterhin wurden gebildet:

t_2 aus 10., 11., 12. Tag,

t_3 aus 15., 16., 17. Tag,

t_4 aus 18., 19., 20. Tag,

t_5 aus 22., 23. Tag (hier konnten wegen der Beeinflussung durch die Dursttage nur die Werte von 2 Versuchstagen verwendet werden),

t_6 aus 26., 27., 28. Tag.

Die so erhaltenen Punktdarstellungen (Abb. 17-23) zeigen recht anschaulich thyroxinbedingte Tendenzen im Verhalten der Einzelkurven.

2. b) Der Einfluß des Thyroxins auf den Konzentrierungsmechanismus und den Elektrolythaushalt beim Dursten

Hierzu werden Differenzen gebildet aus den Meßwerten vor und unmittelbar nach 24-stündigem Dursten und in Abb. 24a-30a graphisch dargestellt. Aus den von allen Tieren an einem Dursttag erhaltenen Differenzen wird jeweils der Mittelwert berechnet. Diese Mittelwerte der 5 Dursttage werden mit den zugehörigen Standartabweichungen als Säulendiagramme (Abb. 24b - 30b) den Einzeldifferenzen gegenüber graphisch dargestellt.

Mittelwerte und Standartabweichungen werden nach folgenden Formeln berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

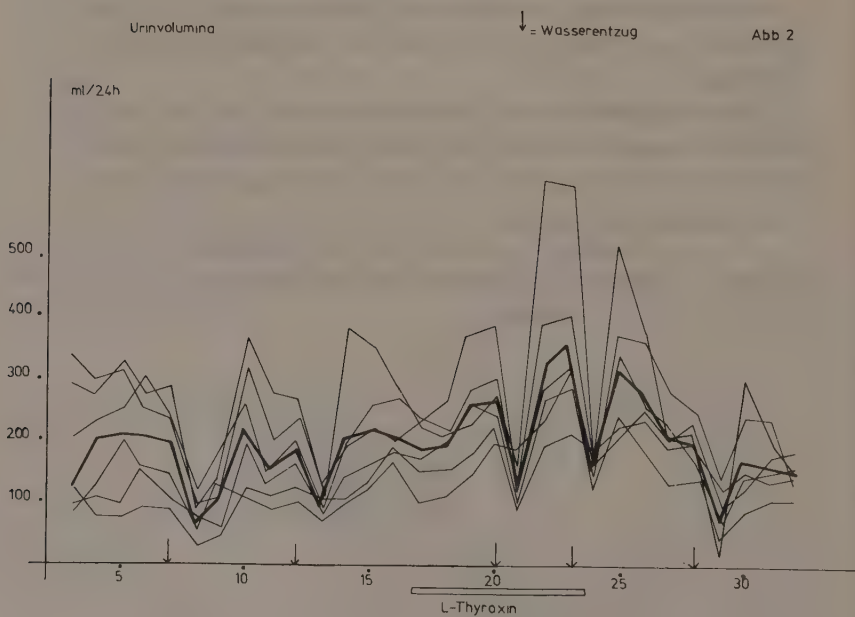
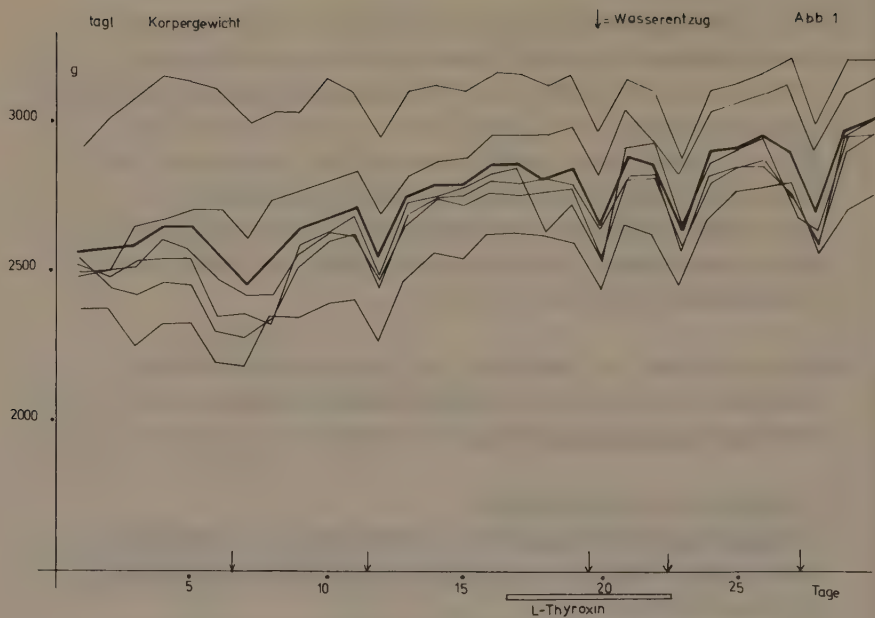
$$s = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2}{n-1}}$$

3. Zur Prüfung, ob sich die zu einem Zeitpunkt gefundenen Meßwerte einer Variablen mehr als rein zufällig unterscheiden, wird die doppelte Varianzanalyse angeschlossen. Dabei stellt der 1. Faktor das Tier, der 2. Faktor die jeweils gewerteten Zeitpunkte dar. Falls sich statistische Auffälligkeiten oder signifikante F-Werte ergeben, wird nach dem Tukey-Test entschieden, zwischen welchen Mittelwerten diese Signifikanzen liegen.
4. Um zu prüfen, ob zwischen den einzelnen Variablen und dem Körpergewicht Zusammenhänge bestehen, wird der Korrelationskoeffizient berechnet.

5. Statistische Beurteilung

Aufgrund der statistischen Auswertung, wie sie oben beschrieben wurde, ergeben sich folgende 3 Aussagemöglichkeiten:

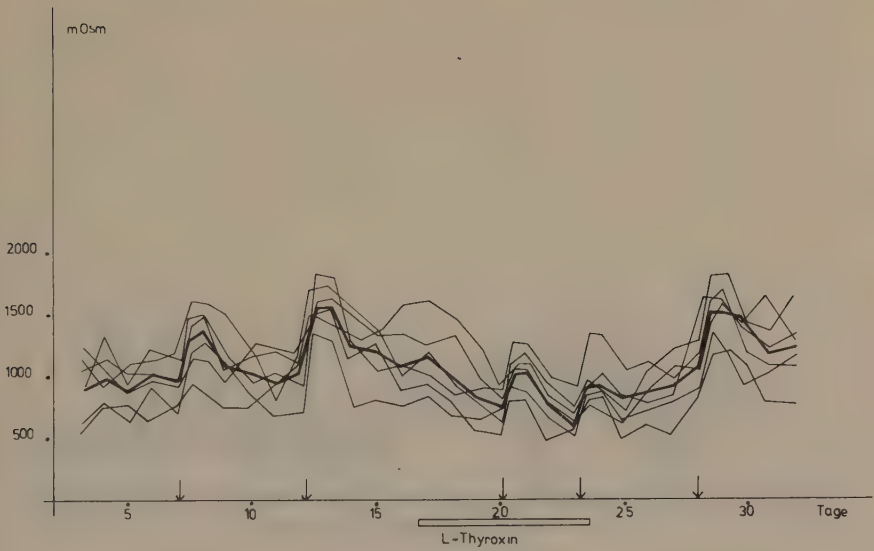
- a. Übersteigt der berechnete Prüfwert den für die Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% tabellierten Grenzwert, so gilt der Unterschied als statistisch signifikant.
- b. Ist der berechnete Prüfwert kleiner als 1%, aber wenigstens gleich dem für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit tabellierten Grenzwert, so gilt der Unterschied als statistisch auffällig.
- c. Ist der Prüfwert kleiner als der 5%-Wert, so gilt der Unterschied als mutmaßlich zufallsbedingt und sachlich nicht vorhanden.



Osmolarität : U

↓ - Wasserentzug

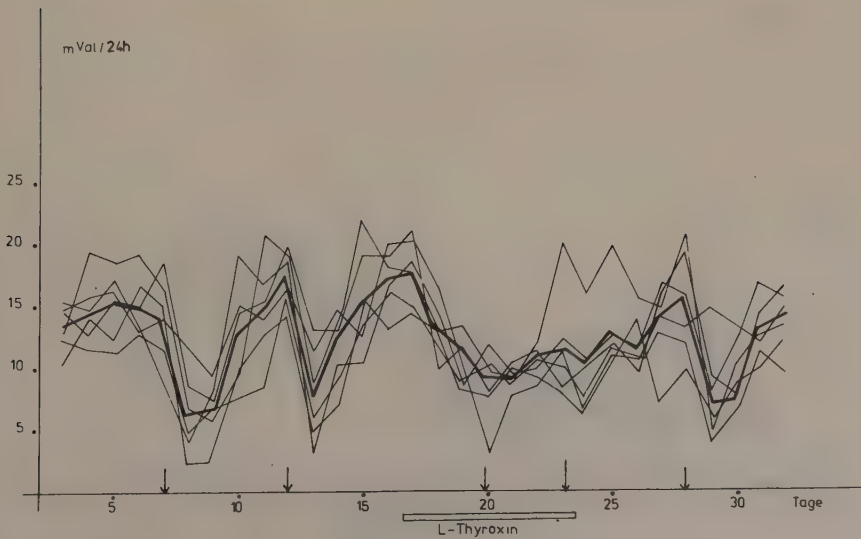
Abb 3



Natrium : U

↓ = Wasserentzug

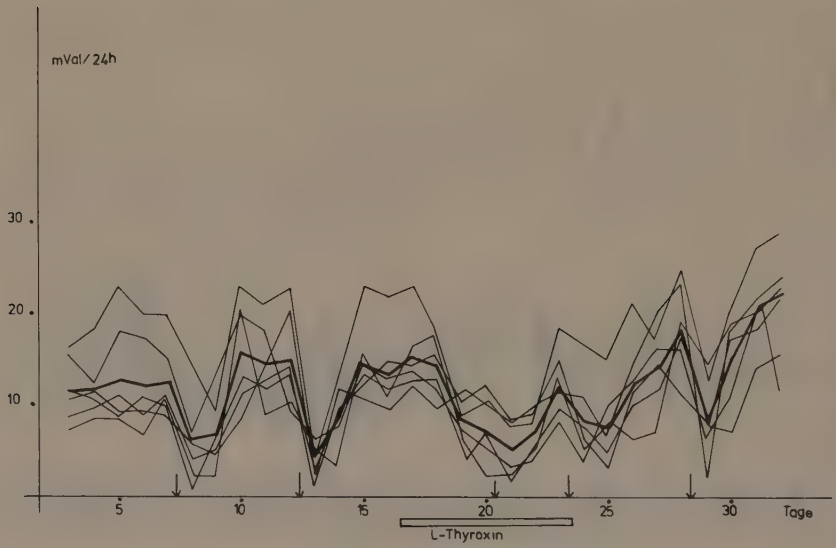
Abb 4



Chlorid : U

↓ = Wasserentzug

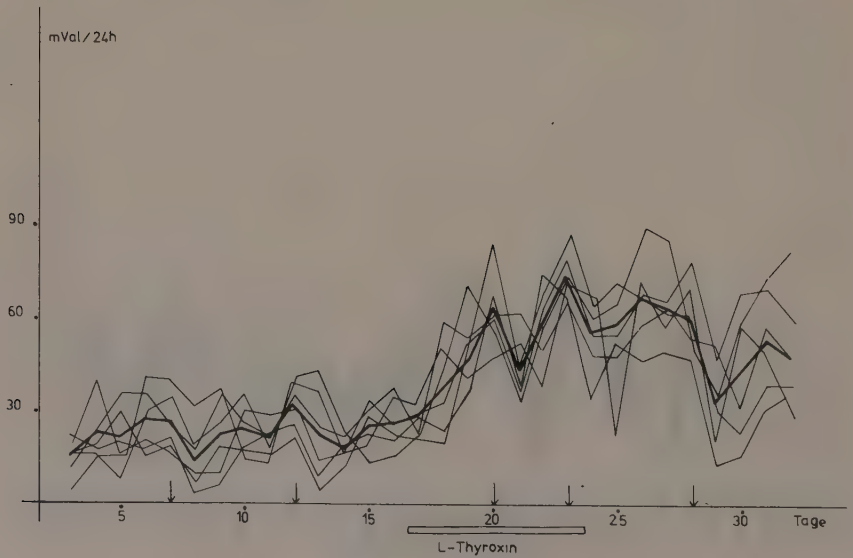
Abb. 5



Kalium : U

↓ = Wasserentzug

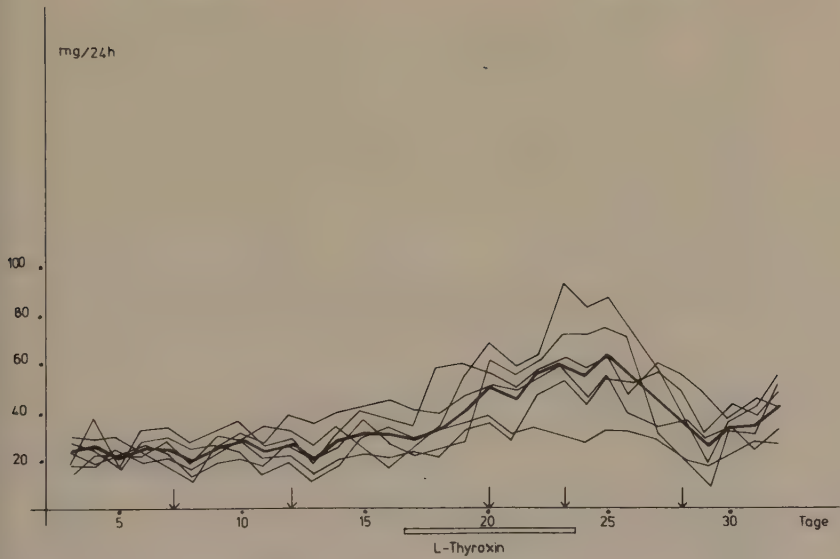
Abb. 6



Calcium : U

↓ = Wasserentzug

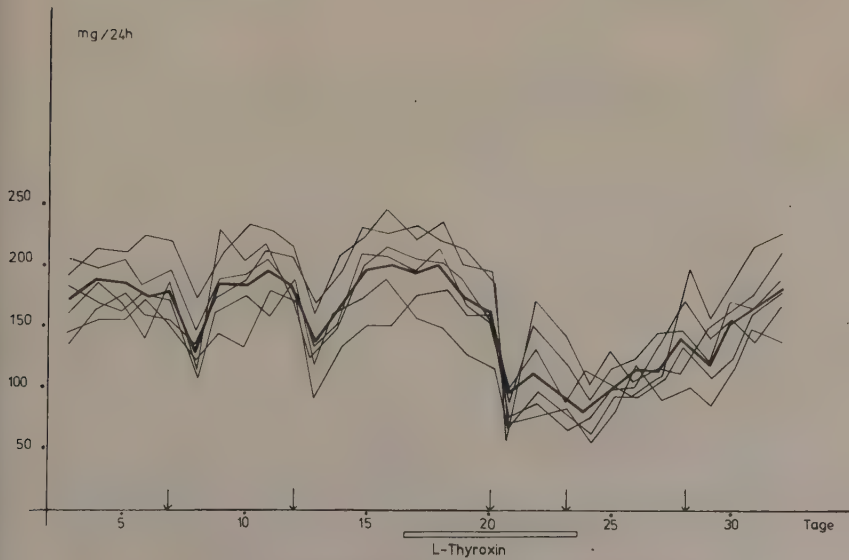
Abb. 7

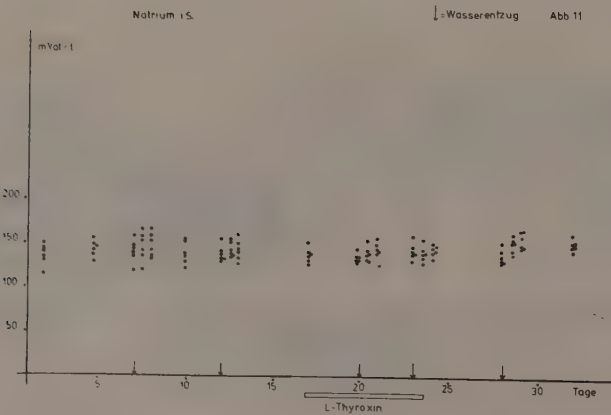
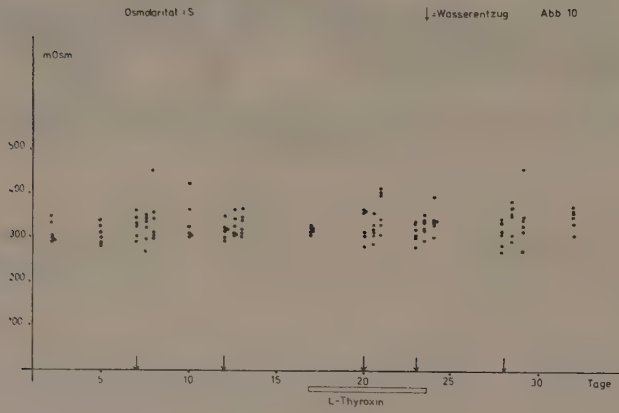
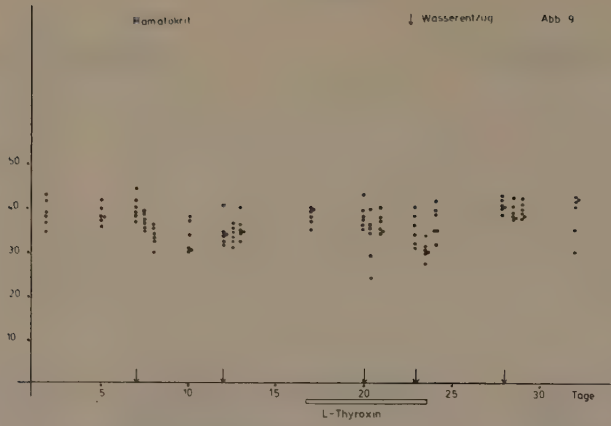


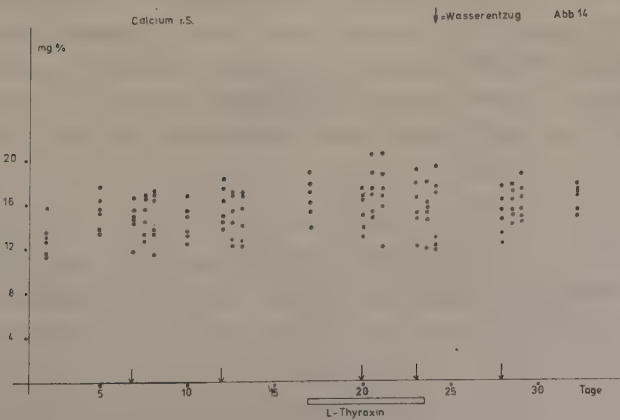
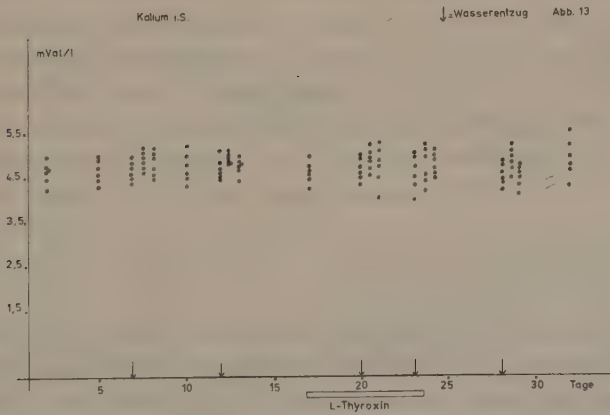
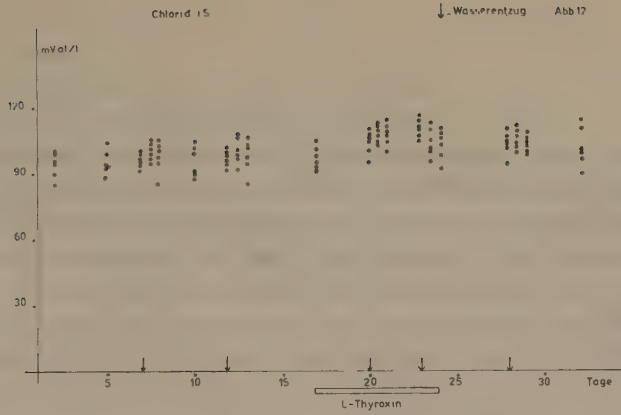
anorg. Phosphat : U

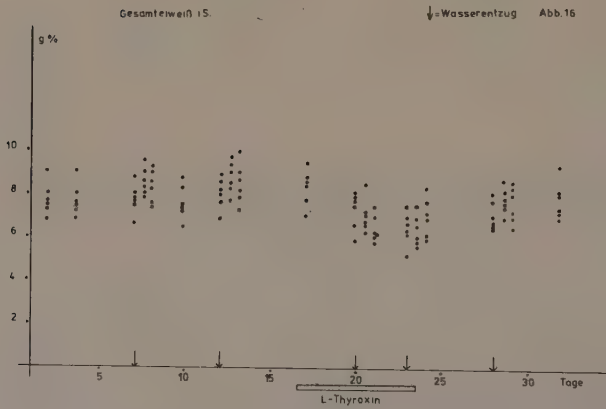
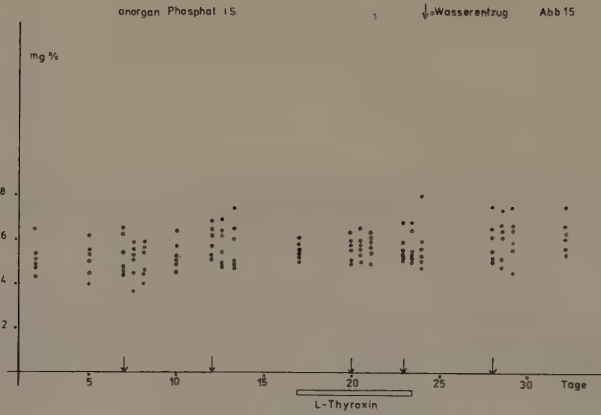
↓ = Wasserentzug

Abb. 8









D ERGEBNISSE

Bei der Beurteilung der Resultate wurde davon ausgegangen, daß Thyroxin in den gegebenen Dosen keine Sofortwirkung hat, sondern nur über einige Tage hinweg seine Wirkung entfalten kann. Aus diesem Grund und auch zur vereinfachten statistischen Darstellung werden zuerst die Graphiken der zusammengefaßten Werte (Abb. 17-23) betrachtet, in denen allein die Thyroxinwirkung und nicht der Einfluß des Durstens zur Geltung kommt.

Es werden also zunächst thyroxinbedingte Veränderungen bei normaler Nierenleistung, danach thyroxinbedingte Veränderungen bei extremer Konzentrationsleistung der Niere, wie es physiologischerweise beim Dursten der Fall ist, beachtet, und beide Thyroxinwirkungen mit dem entsprechenden Verhalten der Urinausscheidung an Tagen ohne Medikamenteneinfluß verglichen.

Ebenso werden Veränderungen im Blutserum betrachtet.

Körpergewicht: (Abb.1) Bei allen Versuchstieren ist ein Anstieg des Körpergewichts während des Versuchsablaufes festzustellen. In der Zeit zwischen dem ersten und dem letzten Versuchstag haben die Kaninchen im Durchschnitt um etwa 500 g zugenommen. Jeweils nach Flüssigkeitsentzug kommt es zu einem deutlichen Abfall des Körpergewichtes um 100 - 200 g. Von diesen "akuten" Gewichtsverlusten abgesehen erfolgt die Gewichtszunahme offenbar ziemlich kontinuierlich. Unter Thyroxin scheint sich die Kurve vorübergehend etwas abzufachen.

Diurese: (Abb.2) Unter Thyroxin erhöht sich die Urinproduktion um 100-200ml/24 Std. (die Mittelwerte in der zweiten Phase der Thyroxinanwendung sind allerdings stark beeinflusst von den Werten eines einzigen Tieres).

An den "Dursttagen" geht die Diurese deutlich zurück. Diese Reduktion ist an den "Dursttagen", die in die Thyroxinperiode fallen, relativ (nicht absolut) geringer als in den Kontrollperioden. Im Mittelwert erreichen die Tagesharnvolumina am Ende des Versuchs etwa die im Versuchsbeginn gemessenen (150 - 170 ml).

Die Steigerung der Urinproduktion setzt nicht sofort nach Beginn der Applikation von Thyroxin ein und klingt auch nicht unmittelbar nach Absetzen des Medikamentes ab; die Latenz beträgt 2-3 Tage.

Harnosmolarität: (Abb.3) Der Verlauf der Osmolaritätskurven zeigt insgesamt einen geringgradigen Abfall unter Thyroxin. Nach Absetzen des Thyroxins werden die Ausgangswerte offenbar nur zögernd wieder erreicht. An den "Dursttagen" steigt die Osmolarität sehr deutlich an, in der Thyroxinperiode allerdings weniger als in der Kontrollperiode.

Der Beginn der Thyroxinwirkung ist aufgrund der Daten nicht exakt festzulegen.

Renale Natriumausscheidung:(Abb. 4) Die renale Natriumausscheidung geht bei allen Tieren, wenn auch nicht gleich deutlich, unter Thyroxin zurück. Nach Absetzen des Thyroxins werden die Ausgangswerte (im Mittel 14,5mVal pro 24 Std.) von 5 Tieren wieder erreicht, während ein Tier weiterhin abfallende Tendenz aufweist. An den "Dursttagen" zeigt die Natriumausscheidung in den Kontrollperioden eine deutliche Verminderung. In der Thyroxinperiode ist zwar ebenfalls eine Abnahme der Natriumausscheidung bei Dehydratation festzustellen; diese ist jedoch weit weniger ausgeprägt als in der Zeit fehlender Thyroxinbehandlung. Die Thyroxinwirkung setzt 2-3 Tage nach der ersten Injektion ein.

Renale Chloridausscheidung:(Abb.5) Das Verhalten der Chlorausscheidung entspricht weitgehend dem der Natriumausscheidung. 2-3 Tage nach Einleitung der Thyroxinapplikation tritt auch hier ein- allerdings weniger ausgeprägter - Abfall ein. Die Werte zu Versuchsende (im Mittel 20,0 mVal/24 Std.) liegen sämtlich über denen zu Versuchsanfang (im Mittel 12,4 mVal/24 Std.). An allen "Dursttagen" ist die renale Chloridausscheidung erheblich verringert, wobei sich ein Unterschied zwischen "Dursttagen" mit und ohne Thyroxinzufuhr nicht sichern läßt: Die Reduktion bei Flüssigkeitsentzug ist in der Thyroxinphase nur geringfügig schwächer als in der "thyroxinfreien" Zeit.

Renale Kaliumausscheidung: (Abb.6) Die Kaliurese ist unter Thyroxin deutlich erhöht. Die gegen Ende des Versuchs gemessenen absolut sezernierten Kaliummengen liegen bei allen Tieren deutlich über den zu Beginn des Versuchs ermittelten, d.h., sie kehren während der Beobachtungsphase nicht mehr zur Norm (im Mittel 22 mVal/24 Std.) zurück.

An den "Dursttagen" ergibt sich hier für die Einzelkurven ein mehr oder weniger deutlicher Abfall. Die Mittelwertskurve läßt an den "Dursttagen" eine ausgeprägte Anti-kaliurese erkennen.

Die Verminderung der renalen Kaliumausscheidung erreicht an den "Dursttagen" unter Thyroxin nicht die Minimalwerte der Wasserentzugstage in den Zeitabschnitten ohne Thyroxinapplikation. Die Wirkung des Medikaments setzt 2-3 Tage nach Beginn der Thyroxingabe ein.

Renale Calciumausscheidung: (Abb. 7) Die Calciumexkretion nimmt unter Thyroxin bei 5 Tieren deutlich, bei einem Tier nur geringfügig zu.

Die absoluten Harncalciummengen liegen am Schluß des Versuchs höher als die Ausgangswerte (im Mittel 40,5 mg/24 Std. bzw. 22,3mg/24 Std.). An den "Dursttagen" ist ein mäßiger Abfall der renalen Calciumexkretion zu verzeichnen; auch ist an den "Dursttagen" vor und nach Beginn der Thyroxinbehandlung kein deutlicher Unterschied zu erkennen. Die Thyroxinwirkung setzt 2-3 Tage nach Erstanwendung ein.

Renale Ausscheidung von anorg. Phosphat: (Abb. 8) Die Ausscheidung von anorg. Phosphat nimmt unter Thyroxin deutlich ab und nähert sich wieder den Ausgangswerten nach Beendigung der Thyroxinzufuhr (im Mittel 175,1 mg/24 Std.). Bei Wasserentzug nimmt generell die anorg. Phosphatexkretion ab. Diese Reduktion ist in der Versuchsphase ohne Thyroxin relativ stärker ausgeprägt als in der "Thyroxinphase".

Nach Absetzen des Medikaments ist der durch Dehydratation verursachte Abfall der Phosphatausscheidung nicht so stark wie in der Kontrollperiode vor der Thyroxininjektionsserie.

Der Thyroxineffekt tritt etwa 2-3 Tage nach Beginn der Medikation ein.

Die Serumhämatokritwerte (Abb.9) zeigen kein einheitliches Verhalten. Auch in der Thyroxinphase läßt sich keine Tendenz aufzeigen; das Kurvenbild nimmt hier zwar eine gewisse "Unstetigkeit" an, doch sind die bei einigen Tieren auftretenden(kurzfristigen) Hämatokritabfälle in keine Weise statistisch auffällig verändert.

Die Kurven der Serumosmolarität (Abb.10) zeigen über die gesamte Versuchsdauer keine gleichförmigen Veränderungen. Es kommt, allerdings uneinheitlich, bei verschiedenen Versuchstieren zu hohen Osmolaritätswerten, die die Ausgangswerte teilweise um mehr als 100mOsm übertreffen. Diese Anstiege liegen immer am Ende von " Dursttagen, treten jedoch nicht bei allen Tieren gleichermaßen auf.

Die Serum-Natriumkonzentrationen (Abb.11) zeigen über die gesamte Versuchsdauer recht gleichförmigen Verlauf bei allen Tieren, d.h., sie werden weder durch Dursten noch durch Thyroxin auffällig verändert. Nach Thyroxinapplikation zeigt sich bei allen Tieren an den Serum-Chloridkonzentrationen (Abb. 12) eine um etwa 8 - 10 mVal/l ansteigende Tendenz, die auch statistisch als auffällig imponiert.

Die Serumkaliumwerte (Abb. 13) lassen keine Veränderungen unter Flüssigkeitsentzug und nach Thyroxinbehandlung erkennen.

Unter Thyroxin ist bei 3 Tieren eine geringfügige Hypercalcämie zu erkennen (Abb.14), die sich statistisch als auffällig erweist. Bei den übrigen Tieren wird keine derartige Tendenz sichtbar.

Die Werte der Phosphatkonzentration im Serum (Abb.15) ergeben einen sehr homogenen Kurvenverlauf - ohne erkennbare Beeinflussung durch die Thyroxinbehandlung. Die Mittelwerte liegen bei Versuchsbeginn bei 5mg%, gegen Versuchsende um etwa 1g% höher.

Bei den Meßwerten des Gesamteiweißes im Serum (Abb.16) läßt sich unter Thyroxin ein Abfall um 0,2-0,7 g% bei fast allen Tieren feststellen. Gegen Versuchsende werden die Ausgangswerte (ca. 6.5 g%) wieder erreicht. An "Dursttagen" hat sich erwartungsgemäß keine regelmäßige Veränderung im Serumgesamteiweiß erkennen lassen.

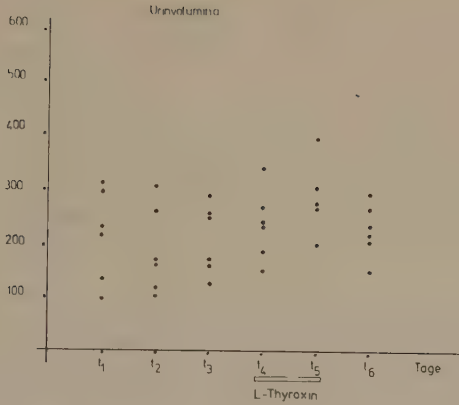


Abb. 17

Beim Urinvolumen liegen die statistischen Signifikanzen zwischen den Werten des Versuchsanfangs (Norm) und denen der zweiten Hälfte der Thyroxinperiode, d.h. zwischen t_1 und t_5 , t_2 und t_5 und t_3 und t_5 , während der Unterschied im Urinvolumen zwischen t_4 und t_5 sowie der Abfall von t_5 auf t_6 als statistisch auffallend zu beurteilen sind.

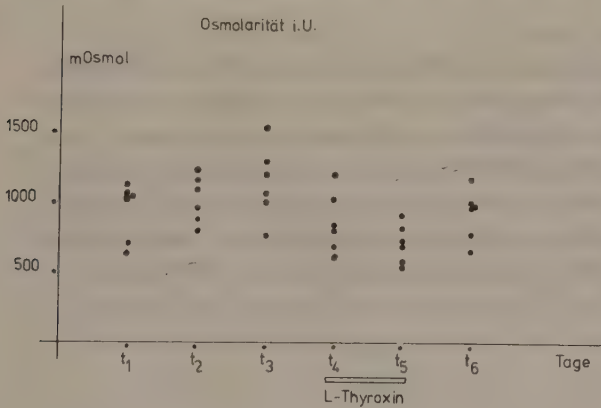


Abb.18

Bei der Osmolarität des Harns ist die Differenz zwischen t_3 und t_5 statistisch signifikant, die Differenzen zwischen t_2 und t_5 und zwischen t_3 und t_4 erweisen sich als statistisch auffällig.

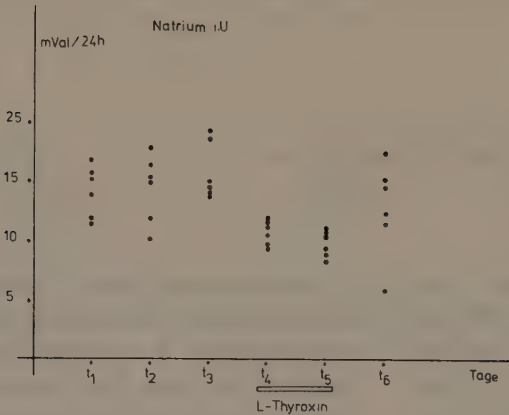


Abb.19

Beim Urin - Natrium ergibt der Tukey-Test auffällige Veränderungen zwischen den "Nicht-Thyroxintagen" und den Tagen ohne Medikation, also zwischen t_1 und t_4 als statistisch auffällig und zwischen t_1 und t_5 als statistisch signifikant. Ebenso sind die Differenzen zwischen t_2 und t_4 auffällig, zwischen t_2 und t_5 signifikant. Bei den Differenzen zwischen t_3 und t_4 und t_3 und t_5 handelt es sich ebenfalls um signifikante Veränderungen.

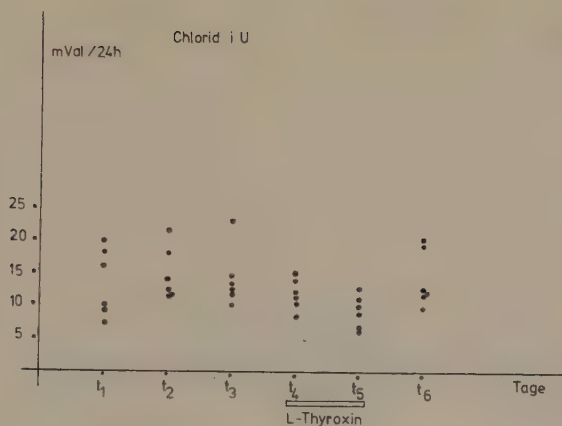


Abb 20

Die Chlorid - Ausscheidung im Urin zeigt bei den Differenzen nur geringgradige statistische Veränderungen. So ist die Differenz zwischen t_2 und t_5 statistisch signifikant, die Differenzen zwischen t_3 und t_5 sowie zwischen t_5 und t_6 erweisen sich als statistisch auffällig. Allerdings kommen die Tukey-Werte für die Differenzen zwischen t_2 und t_4 und zwischen t_3 und t_4 einer statistischen Auffälligkeit nahe.

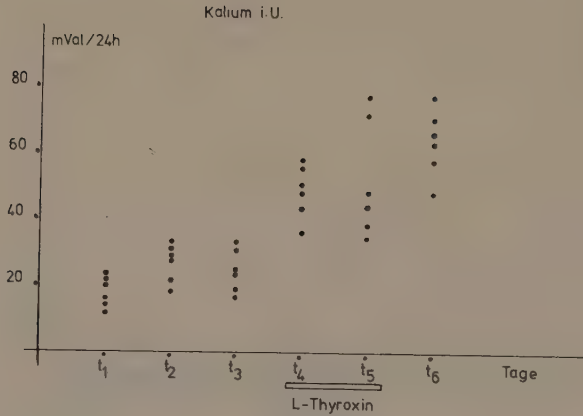


Abb. 21

Beim Urin-Kalium liegen die Signifikanzen zwischen den Werten zu Versuchsbeginn und zu Versuchsende, also zwischen t_1 und t_4 , t_1 und t_5 , t_1 und t_6 , zwischen t_2 und t_4 , t_2 und t_5 , t_2 und t_6 und zwischen t_3 und t_4 , t_3 und t_5 und t_3 und t_6 . Dabei handelt es sich durchweg um Werte, die die statistischen 1%-Tukey-Werte weit übertreffen.

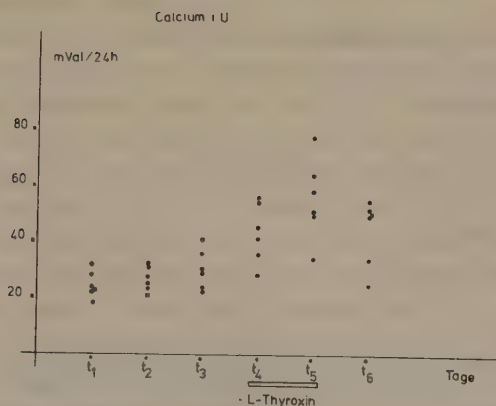


Abb 22

Bei den Urin-Calcium-Werten zeigen sich z.T. deutliche Veränderungen zwischen Werten der Versuchsperiode a), in der die Tiere unbehandelt waren, und den Werten der Perioden b) und c). Dabei sind die Anstiege der Werte in der 2. Versuchshälfte gegenüber den Werten zu Versuchsbeginn statistisch real vorhanden. Statistisch signifikant sind die Differenzen zwischen t_1 und t_4 , t_1 und t_5 , t_1 und t_6 , zwischen t_2 und t_5 , t_3 und t_5 , während sich die Differenzen zwischen t_2 und t_4 und zwischen t_2 und t_6 als statistisch auffällig erweisen.

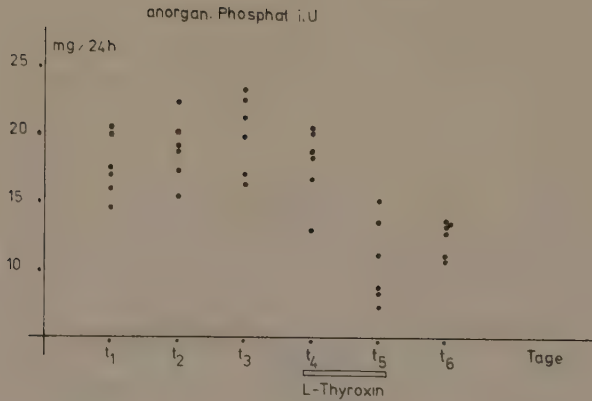


Abb 23

Beim anorganischen Phosphat im Harn lassen sich statistische Signifikanzen für die Differenzen zwischen den Werten zu Versuchsbeginn und denen aus der zweiten Hälfte der Thyroxinperiode t_5 und der letzten Versuchsphase t_6 erkennen, also zwischen:

t_1 und t_5 , t_1 und t_6 ,
 t_2 und t_5 , t_2 und t_6 ,
 t_3 und t_5 , t_3 und t_6 ,
 t_4 und t_5 , t_4 und t_6 .

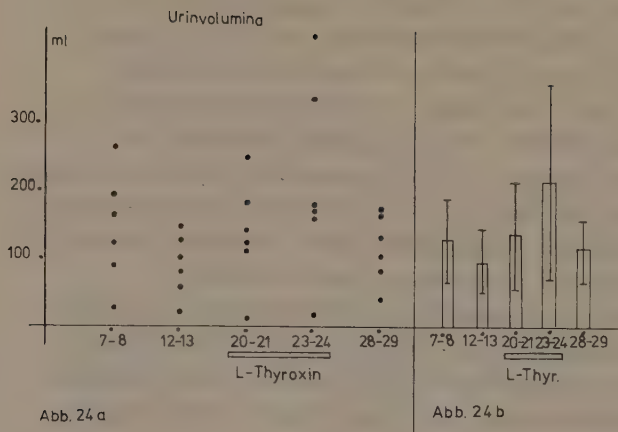
Im folgenden wurde versucht, mit statistischen Mitteln zu klären, ob die Differenzen zwischen den Werten vor und unmittelbar nach den Dursttagen eine statistisch relevante Aussage ermöglichen.

Hierzu wurden jeweils Differenzen gebildet zwischen den Werten vor dem "Dursttag" und den Werten nach 24-stündigem Dursten. Dabei wurden die "Dursttage" mit $x_1, x_2, \dots, x_5$ bezeichnet, und die Differenzen gebildet aus den Werten der einzelnen untersuchten Parametern am Tage x_{1-1} (d.h. einen Tag vor dem Dursttag) und den Werten am Tage x_1 (d.h. am Ende des Dursttages). Diese Berechnungen wurden für jeden einzelnen Parameter und an jedem der 5 "Dursttage" durchgeführt.

Die auf diese Weise erhaltenen Differenzwerte wurden in Kurven graphisch dargestellt. Zur besseren Verdeutlichung wurden diese Werte gleichzeitig zu Säulendiagrammen zusammengefaßt, die den Kurven jeweils gegenüberstehen. (Abb. 24 a,b - 30 a u.b).

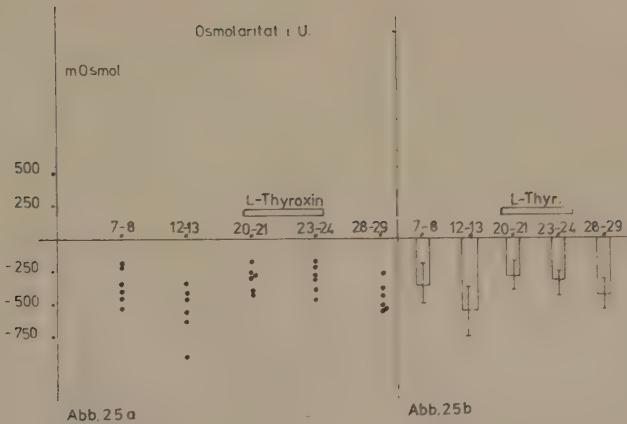
Es interessiert nun, ob ein Unterschied hinsichtlich der Größe dieser Differenzen a) in der Versuchsphase, in der die Tiere unbehandelt waren, und b) in der Zeit, in der Thyroxin appliziert wurde, feststellbar ist. Zunächst sollen diese Kurven auf derartige Veränderungen hin geprüft werden. Eine Beurteilung und Diskussion wird weiter unten im Abschnitt E erfolgen.

Da sich bei den Blutchemiewerten kaum sichtbare durstbedingte Veränderungen ergeben haben, erübrigt sich eine entsprechende Darstellung für die Blutserum-analyse.



Bei den Urinvolumina ergibt sich:

Die errechneten Differenzwerte erreichen unter Thyroxinapplikation - besonders in der zweiten Hälfte der Thyroxinphase - sehr hohe Werte. An einem Dursttag während der Thyroxinbehandlung kommt es bei allen Tieren zu einer relativ stärkeren Antidiurese als an einem Dursttag in der behandlungsfreien Zeit. Absolut ist die Diurese an Thyroxindursttagen stärker als ohne Thyroxinapplikation. Nach Absetzen der Medikation werden wieder Werte wie vor der Thyroxinbehandlung erreicht.



Die Harnosmolarität ergibt bei allen Werten negative Differenzen, d.h., die Osmolarität ist am Ende von Dursttagen viel höher als zu Beginn des Durstens. Dabei zeigt sich bei allen Tieren einheitlich eine geringgradige Zunahme der Differenzwerte an Thyroxin-dursttagen gegenüber Dursttagen in der medikament-freien Zeit. Daraus folgt, daß die Osmolarität nach langem Dursten bei Thyroxingabe im Vergleich zu Dursttagen ohne Medikation abnimmt. Dies bedeutet, daß eine thyroxinbedingte Harnverdünnung auch dann eintritt, wenn die Niere, wie es beim Dursten der Fall ist, physiologischer Weise den Harn stark konzentrieren muß.

Nach Absetzen des Medikaments werden die Ausgangswerte wieder erreicht.

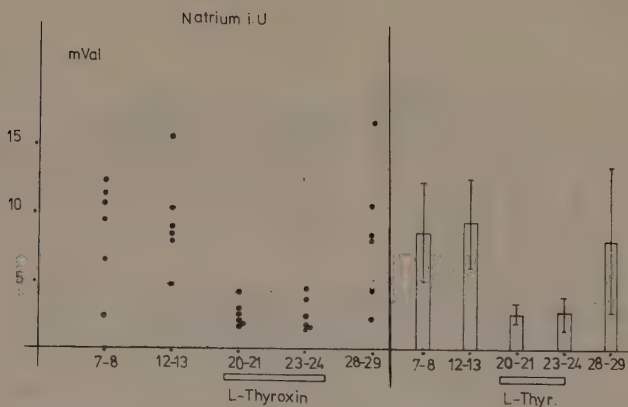


Abb. 26a

Abb. 26 b

Beim Urin-Natrium sinken die Differenzwerte unter Thyroxin sehr stark ab und erreichen nach Absetzen der Medikation wieder die Ausgangswerte. Die Natriumausscheidung nimmt an Thyroxindursttagen nicht ebenso deutlich ab wie an einem normalen Dursttag. Die absolute Natriumausschwemmung ist also an Dursttagen während der Thyroxinbehandlung stärker als bei Nichtbehandlung.

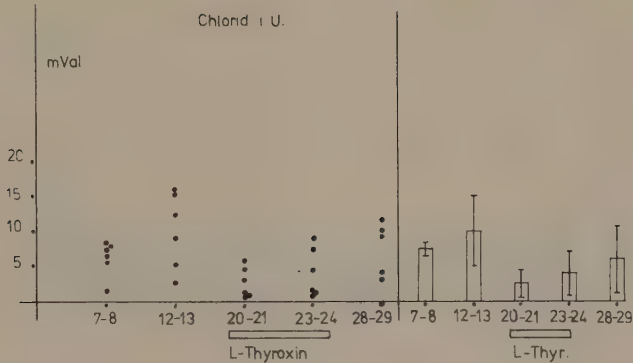


Abb. 27 a

Abb. 27 b

Die Differenzwerte für Urin-Chlorid sinken unter der Thyroxinbehandlung deutlich ab und erreichen nach Beendigung der Medikation wieder die Ausgangswerte. Dies bedeutet, daß nach langem Dursten unter Thyroxin mehr Chlorid ausgeschieden wird als nach langem Dursten in der unbehandelten Phase.

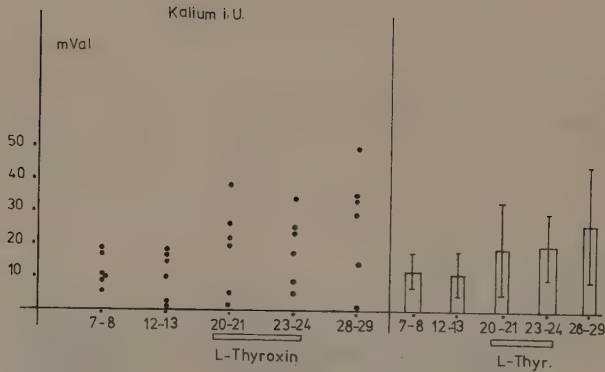


Abb. 28a

Abb. 28b

Die errechneten Differenzen für die Urin-Kalium-Werte an Dursttagen zeigen nach Thyroxindursttagen im Schnitt einen deutlichen Anstieg, d.h., unter Thyroxin-medikation wird nach Dursten relativ weniger Kalium ausgeschieden als nach Dursttagen ohne Behandlung. Absolut ist die Kaliumausscheidung nach Dursttagen in der Thyroxinphase deutlich gegenüber den Normaltagen erhöht. Nach Absetzen des Medikaments zeigt sich bei einigen Tieren eine Wirkungslatenz bis zum Versuchsende.

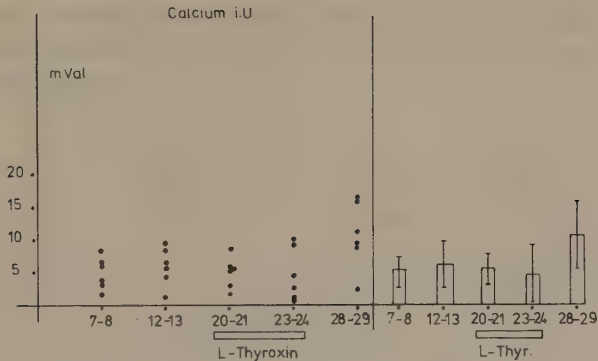
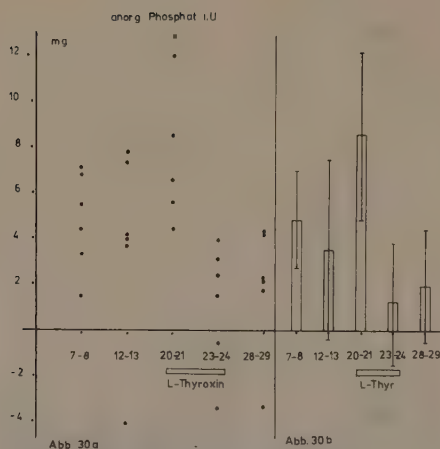


Abb. 29a

Abb. 29b

Die berechneten Differenzwerte für Urin-Calcium zeigen keine auffällige Veränderung zwischen Behandlungsphase und Nichtbehandlung. Es kommt jedoch nach Absetzen des Thyroxins zu einem deutlichen Differenzanstieg. Daraus ist zu folgern, daß nach beendeter Thyroxinmedikation nach langem Dursten eine starke Herabsetzung der Calciumausschwemmung resultiert.



Beim anorganischen Phosphat kommt es am ersten Dursttag in der Thyroxinphase zu einem starken Anstieg dieser berechneten Differenzwerte. Nach längerer Thyroxinbehandlung tritt ein deutlicher Abfall in den Differenzwerten auf. Das heißt, daß an Dursttagen, die kurze Zeit nach Erstapplikation liegen, eine starke Phosphatretention durch die Niere erfolgt. Nach längerer Thyroxinbehandlung kommt es nach langem Dursten zu einer verstärkten Phosphatelimination. Nach Absetzen des Medikaments liegen die Differenzwerte niedriger als zu Versuchsbeginn, die verstärkte Elimination an Phosphat hält also an.

Bei der Prüfung auf bestehende Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen und dem Körpergewichtsanstieg haben sich keine statistisch auffälligen Zusammenhänge feststellen lassen. Deshalb muß das Gewicht bei den Berechnungen nicht berücksichtigt werden.

Als Grund für die Gewichtszunahme ist wohl ein noch nicht abgeschlossenes Wachstum der Tiere anzunehmen.

E DISKUSSION

Die augenfälligste Thyroxinwirkung, die sich in unseren Versuchen beobachten läßt, ist zunächst die Erhöhung des Diuresegrades. Sie setzt etwa am 3.-4.Tag nach Beginn der Applikation ein. Der Anstieg, der in der Kurve Nr. 2 zum Ausdruck kommt, ist an den eingeschalteten Dursttagen unterbrochen. Der Rückgang der Urinausscheidung an einem Dursttag ist während der Thyroxinphase, die bei Flüssigkeitsaufnahme ad libitum mit Polyurie einhergeht, absolut, d.h. in ml, erheblich ausgeprägter als ohne Thyroxinmedikation, jedoch wird an Wasserentzugstagen während der Behandlungsperiode wesentlich mehr Harn ausgeschieden als beim Dursten ohne Thyroxinbehandlung. Dies kommt besonders klar in der Berechnung der Mittelwertsdifferenzen (Abb. 24) zum Ausdruck.

Diese Feststellung läßt die Aussage zu, daß L-Thyroxin auch bei totalem 24-std.Dursten die Diurese fördert. Dabei ist nun interessant, inwieweit es sich hierbei um eine "Wasserdiurese" handelt.

Thyroxin bewirkt am normalen Tier einen Abfall der Urinomolarität, also Harnverdünnung. An einem Dursttag in der behandlungsfreien Zeit nimmt die Osmolarität stärker zu als an einem Dursttag unter Thyroxinmedikation (siehe Abb.25). Dies bedeutet eine Einschränkung der Harnkonzentrierung durch die Schilddrüsenhormonwirkung.

Dieser Konzentrationsabfall ist indes nicht sehr stark. In unseren Experimenten ist eine relativ geringe Dosis Thyroxin verwendet worden; um eine allgemeinere Aussage zur thyroxinbedingten Herabsetzung der renalen Konzen-

trierungsarbeit machen zu können, müßten Versuche mit höheren Thyroxinkonzentrationen angeschlossen werden. Es läßt sich aber doch feststellen, daß bei der gewählten Thyroxindosis (siehe Abschnitt C, Ib) die Konzentrationsleistung der Niere eingeschränkt ist und gewissermaßen ein "Diabetes insipidus" mit Zwangspolyurie resultiert.

Die Diuresesteigerung wird vermutlich durch mehrere verschiedene Faktoren bewirkt.

Die Vorstellung, daß Thyroxin über eine HMV-Steigerung als "ADH-Bremse" wirkt, wurde bereits in der Einleitung erwähnt und ist gesichert.

Allerdings kann es sich bei der beobachteten Mehrausscheidung nicht um eine alleinige Wasserdiurese handeln, da zugleich mit dem freien Wasser - wie die eigenen Ergebnisse zeigen - auch Kalium und Calcium vermehrt eliminiert, dagegen die Elektrolyte Natrium, Chlor und anorg. Phosphat in verstärktem Maße retiniert werden.

In der Steigerung des medullären Plasmastroms mit dadurch reduzierter interstitieller osmolarer Konzentration der Nierenpapille und konsekutiver Modifizierung des "Haarnadelgegenstrommechanismus" ist ein weiterer Faktor gegeben, durch den Thyroxin den renalen Konzentrationsmechanismus beeinflusst.

Eine weitere Beeinflussung der Diurese seitens der thyroxinbedingten Veränderung der chemischen Zusammensetzung des Tubulusharns ist anzunehmen.

Es soll kurz eine Darstellung des renalen Eliminationsmodus für jedes einzelne in dieser Arbeit untersuchte Mineral gegeben werden und gleichzeitig unter Berücksichtigung der eigenen Ergebnisse ein möglicher Eingriff des Thyroxins in diese Prozesse diskutiert werden.

85 % der in den Primärharn filtrierten Natriumionen werden im proximalen Tubulus reabsorbiert, der Rest im Bereich des distalen Tubulus. Die proximal-tubuläre Resorption beruht auf einem aktiven Transportmechanismus gegen ein elektrochemisches Potential- und Konzentrationsgefälle. Der Einstrom des Natriums in die Tubuluszelle findet vermutlich passiv per diffusionem statt, während der eigentliche aktive Transportvorgang wahrscheinlich an der peritubulären Zellgrenze erfolgt. Beim Austritt des Natriums aus der Tubuluszelle in die peritubulären Zellen findet der oben erwähnte Austausch gegen Kalium statt (38).

In unseren Ergebnissen findet sich ein zum Kalium gewissermaßen antagonistisches Verhalten des Urinnatriums (Abb.4): es zeigt sich, daß die Niere unter Thyroxin beträchtlich weniger Natrium ausscheidet als ohne Thyroxinbehandlung. Es liegt nahe, in diesem Zusammenhang eine thyroxinbedingte Beeinflussung des Austausches von Natrium gegen Kalium zu erwägen, wodurch die experimentell gefundene Antinatriurese bei Kaliurese nach Thyroxinapplikation erklärbar scheint.

Aus den Befunden an den Dursttagen (Abb.26) wird deutlich, daß durch Thyroxingabe der Mechanismus zur Konzentrierung des Urinnatriums zwar eingeschränkt, aber nicht völlig aufgehoben wird. Sowohl die Hemmung der renalen Natriumausscheidung als auch die Erhöhung der Kaliumexkretion mit dem Urin sind unter den Bedingungen der Antidiurese beide reduziert.

Dies weist wiederum auf eine Verknüpfung von Natrium- und Kaliumelimination hin, ohne daß damit allerdings der Eingriff von Thyroxin in den erwähnten Austauschprozess stringent bewiesen oder gar der "primäre" biochemische Angriffspunkt klargestellt wäre.

Der Natriumrücktransport speziell im proximalen Tubulus ist jedenfalls ein energieverbrauchender Prozess. Da Thyroxin in einer seiner kardinalen Eigenschaften den Stoffwechsel der Körperzellen stimuliert (Barker 1952) (2,22) könnte ganz allgemein in der vermehrten Bereitstellung von energieliefernden Faktoren eine Erklärung der beschriebenen Effekte auf den Natrium- und Kaliumhaushalt liegen.

Verschiebungen im Chlorionenstoffwechsel erfolgen meist passiv gegenüber Veränderungen des Natriummetabolismus, wobei allerdings die beiden Ionen nicht in konstanten Proportionen transportiert bzw. ausgeschieden werden. Die biologische Bedeutung von Chlorid liegt einerseits in diesem Zusammenspiel mit Natrium zum Zwecke der Aufrechterhaltung der osmotischen Isotonie der extrazellulären Flüssigkeit und andererseits in einer gewissermaßen "selbständigen" Rolle, in der Regulation des Säure-Basen-Haushalts.

Unter Thyroxin ist eine geringgradige Hyperchlorämie (Abb.12) zu beobachten, während das Serum-Natrium nicht erkennbar ansteigt. Daraus folgt, daß Verschiebungen der beiden Ionenkonzentrationen unter Thyroxin in quantitativer Hinsicht nicht durchweg parallel erfolgen. Dies gilt auch für die Ausscheidung von Chlor über die Niere (Abb.5) bei übereinstimmender Tendenz aber quantitativ-unterschiedlicher Ausprägung der tubulären Transporte.

Diese mengenmäßigen Differenzen sind wahrscheinlich bedingt durch gegenseitigen Austausch von Chlorid und Bikarbonat.

Bekanntlich wird Kalium in der Bowmann'schen Kapsel zunächst filtriert, im proximalen Tubulus fast vollständig rückresorbiert und im distalen Tubulus wieder im Austausch gegen Natriumionen sezerniert. Somit sind diesbezüglich grundsätzlich drei tubuläre Wirkungsorte für Thyroxin möglich. Da, wie wir in unseren Versuchen feststellten, nach Thyroxinapplikation kein Abfall der Serum-Kaliumkonzentration eintritt (Abb.13), gleichzeitig aber eine erhöhte Kaliumausscheidung über den Urin zu beobachten ist (Abb.6), scheint eine thyroxinbedingte Kaliumfreisetzung aus der Zelle in Frage zu kommen - im Gegensatz zu den Aussagen von Gollwitzer-Meier (12,17), die schon in der Einleitung Erwähnung fanden.

Eine weitere Erklärung für die vermehrte Kaliumausschwemmung über den Harn wäre dadurch denkbar, daß die Tiere thyroxinbedingt mehr Nahrung aufnehmen und somit auch mehr ausscheiden müssen.

Auffällig ist die Tatsache, daß die Kaliumausscheidung im Urin bis zum Versuchsende, also auch nach Absetzen des Thyroxins, deutlich erhöht blieb, und daß die Niere an "Thyroxindursttagen" weniger Kalium ausschied als an "normalen" Dursttagen, ohne daß sich dies übrigens in den blutchemischen Werten zu erkennen gäbe. Zur Deutung dieses Verhaltens fehlen insbesondere die einschlägigen nierenfunktionellen Daten.

Der vielfach nachgewiesene Einfluß des Thyroxins auf den Calciumstoffwechsel (25,26) entspricht dervon uns gefundenen Hypercalcämie bzw. Hypercalciurie. Die Anstiege resultieren wohl direkt aus einer verstärkten Calciummobilisierung aus dem Skelett. Eine Steigerung der Calciumrückresorption, wie sie verschiedentlich

postuliert wurde, läßt sich durch unsere Ergebnisse als eine Thyroxinwirkung weder bestätigen noch völlig ausschließen.

Die Charakteristika des Natrium- und Calciumtransports sind im proximalen Tubulus identisch, sodaß eine gemeinsame "Pumpe" für beide Ionenarten wahrscheinlich ist (42). Aufgrund dieser Tatsache käme eine Stimulation der "Ionenpumpe" durch Thyroxin, wie dies schon im Zusammenhang mit dem proximal tubulären Natriumtransport weiter oben erwogen wurde, auch für Calcium in Betracht.

Als Folge der erhöhten Calciumkonzentration im Urin tritt eine Hemmung der Wasserpermeabilität im Bereich der Henle'schen Schleife ein (3,7), was eine Wasserdiose begünstigt.

Anorganisches Phosphat wird offenbar nur im proximalen Tubulus resorbiert (34). Die Steuerung der Phosphatausscheidung über die Niere erfolgt dadurch, daß der Schwellenwert für die Phosphatexkretion im Bereich der physiologischen Konzentration liegt (im Gegensatz z.B. der Glucose). Die Höhe dieser Schwelle wird von extrarenalen Faktoren beeinflusst; so setzt z.B. Parathormon - wie auch Cortison - die Phosphatschwelle der Niere herab und steigert damit die Phosphatausscheidung.

Aus den durchgeführten Versuchen läßt sich sagen, daß nach Thyroxinapplikation die Phosphatexkretion statistisch deutlich abfällt, wobei auch an Dursttagen eine klar verminderte Ausscheidung zu erkennen ist (Abb. 8). Es liegt also offensichtlich eine gegensinnige Beeinflussung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels durch Thyroxin vor.

Da bei einer thyroxinbedingten Calciummobilisierung aus dem Skelett - wie oben vermutet - notwendigerweise auch Phosphat vermehrt frei würde, müßte bei unveränderter Höhe der Phosphatschwelle dieses auch vermehrt im Urin ausgeschieden werden.

Daß dies nicht so ist, läßt sich durch die in der Literatur bereits beschriebene (14) thyroxinbedingte Erhöhung der Phosphatausscheidungsschwelle begründen. Es wäre nun interessant zu klären, ob eine solche Veränderung dieser Schwelle durch Thyroxin direkt bewirkt wird oder ausschließlich auf einem "Umweg", wie etwa über eine Beeinflussung gewisser Hormonstoffwechselvorgänge.

Auf eine derartige Fragestellung müßte in weitergehenden Studien eingegangen werden.

Nach den vorliegenden Versuchsergebnissen kann festgestellt werden, daß Thyroxin die Konzentrierungsarbeit der Niere zwar beeinträchtigt, jedoch keineswegs aufhebt. Es ist nicht gerechtfertigt, bei der Beschreibung des Diuresetyps nach Thyroxinapplikation den Begriff des "Diabetes insipidus" zu verwenden, zumal der renale Eliminationsmodus verschiedener Elektrolyte unter Thyroxinzufuhr in durchaus charakteristischer Weise verändert wird als Hinweis auf spezifische nephrotrope (offenbar direkt tubulotrope) thyreogene Effekte.

1. Bansl, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse.
In: Handbuch der Inneren Medizin,
ed. Bergmann, W., W. Frey, Bd. VII/
1, 464f, 691 Berlin 1955
2. Barker, S., Metabolism of tissues excised from
H.M. Klitgaard: thyroxin injected rats. In: Amer.
J. Physiol. 170, 81 (1952)
3. Berliner, R.W.: Concentration and dilution of urine.
In: Lancet 1966, 495-496
4. Berliner, R.W.: Renal mechanismus for potassium
excretion. In: The Harvey lectures.
55, 141 (1961)
5. Byrom, F.B.: Clin. Sci. 1, 237 (1933-34)
6. Colton, D.G., Effect of thyroxine and 5,5-
M.A. Mehlmann, Diphenyl-2-thiohydantoin on enzyme
W.R. Ruegamer: activities of rat liver and kidney.
In: Endocrinologie 90, 1521-8,
1972 Pennsylvania
7. Eppinger, H., Über die Wechselwirkungen der Drüsen
W. Falter, mit innerer Sekretion. In: Z. klin.
C. Rudinger: Med. 66, 1 (1908), 67, 345 (1909)
8. Eppinger, H.: Zur Pathogenese des menschlichen
Ödems. 128-141, Berlin 1917
9. Epstein, H.: Calcium and the kidney. In: J. chron.
Dis. 11, 255 (1960)
10. Fischer, V.: Zur Pathogenese der Hypertonie bei
endokrinen Störungen. In: Praxis 56,
1418-1425, 1465-1473 (1967)

11. Fleckenstein, A.: Der Kalium-Natriumaustausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. 28-39, Berlin 1955
12. Frey, W.: ⁴anatomischphysiologische Grundlagen. In: Handbuch der Inneren Medizin, ed. Bergmann, W., W. Frey, Bd. VIII, 350-352, Berlin 1951
13. Fujimaki, Y.,
F. Hildebrandt: Über den Einfluß von Thyroxin auf die Diurese. In: Arch.f.exp.Path. ~~Pharmakol.~~102, 226-235 (1924)
14. Friis, Th.: Phosphate clearance and tubular reabsorption of phosphate in patients with hyperthyreoidism and hypothyreoidism. In: Dan.Med.Bull.8, 72 (1961)
15. McGavack, T.H.: The thyroid gland. In: Practise of medicine. VolVIII, 172-178, New York (1969)
16. Giebisch, G.: Heart, kidney and elektrolytes, ed.C.F. Friedberg 61-65, 120-127, New York 1962
17. Gollwitzer-Meier, K., W.Bröcker: Über die diuretische Wirkung des Thyroxins. In: Z.exp.Med.62, 105(1928)
18. Heidenreich, O.,
H. Laaf,
G.Filgraff: Der Einfluß von Calcium- und Kalium-
ionen auf die diuretische Wirkung von Herzglykosiden. In: Arch.exp. Path.Pharmakol. 255 , 317 (1966)
19. Herrmann, R.,
J. Alkemade: Flammenphotometrie. Berlin 1960

20. Hillmann, G.: Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone. 70-73, 84, 100-109, Stuttgart 1961
21. Hlad, C.J., Renal functions studies. In: J.Clin. N.S. Bricker: Endocrin, 14, 1539-1548 (1954)
22. Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathophysiologie. 5.Aufl. 714-715 Stuttgart 1957
23. Kaiser, W., Zu Problemen nephrotroper Hormoneffekte. In: Ges. Inn.Med. 27, E. Mampel, 348-354 (1972) L. Fehir : Germany East
24. Krück, F.: Differentialdiagnose der Hyperkaliämien. In: Dtsch.med. Wschr. 92, 1920 (1967)
25. Labhart, A.: Die Schilddrüse. In: Klinik der Inneren Sekretion. 142-144 Berlin 1971
26. Labhart, A., Niere bei Endokrinopathien. In: ~~Hand~~buch W. Scheitlin: der Inneren Medizin, ed. H.Schwiegk, 5.Aufl. Bd.VIII, 3. 339-340 Berlin 1968
27. Leaf, A., Renal tubular secretion of potassium in man. In: J.clin.invest. 28, A.A.Camara: 1526 (1949)
28. Marx, H.: Die Bedeutung der Hypophyse für die Erkrankungen der Niere. In: Klin. Wschr. 1, 367 (1935)
29. Oberdisse, K., Die Krankheiten der Schilddrüse. E. Klein: 80-82, Stuttgart (1967)

30. Onken,D.E., Single proximal tubulus of
A.K. Solomon: necturus kidney.In: Amer.J.
 Physiol. 204, 385 (1963)
31. Rodeck,H.: Schilddrüse und Wasserhaushalt.
 In: Wiss.klin.Wschr. 71, 856 (1959)
32. Sanghui,L.M., Paraplegia,hypocalaemia and nephropathy
K.G. Gupta, with muscle lesions of potassium
K. Banerjee, deficiency. In: Amer.J.Med.27,
K. Bose : 817 (1959)
33. Schwab,M., Störungen des Wasser-und Elektro-
K. Kühns: lythaushaltes. 46-48,Berlin 1959
34. Siegenthaler,W.:Klinische Physiologie und Pathologie
 des Wasser-und Salzhaushaltes.
 8-19 Berlin 1961
35. Straub,E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf
 des akuten Nierenversagens.
 In: Z.ges.exp.Med. 155,32-35 (1971)
36. Strauss,M.B., Variation in the diuretic response
R.K.Davis, to ingested water related of the
J.D.Rosenbaum, renal excretion of solutes.In:J.of Clin.
E.C.Roßmeisl: Invest.,32, 394-404 (1953)
37. Thureau,K.: Nierenmarksdurchblutung. In: Nieren-
 symposion Göttingen 1959, 131-135,
 Stuttgart 1960
38. Ullrich,K.J.: Lokalisation des Stofftransportes
 in der Niere. In: Nierensymposion
 Göttingen 1959.76-79 Stuttgart 1960
39. Ullrich, K.J.: Untersuchungen zum Problem der Harn-
 konzentrierung und Harnverdünnung.
 In: Pflügers Arch.ges.Physiol.261,
 62 (1955)

40. Ullrich, K.J.: Über die Funktion des Nierenmarks. In: Dtsch. Med. Wschr. 84, 1197 (1959)
41. Ullrich, K.J.: Anpassungsphänomene am Nephron. In: Diureseforschung. ed. L. Heilmeyer. 4-8 Stuttgart 1967
42. Ullrich, K.J., Physiologie der Niere. In: Nierenerkrankheiten. 3. Aufl., 12-18, 21, 33-36, H.J. Sarre, A. Bohle: 42, 47-50 Stuttgart 1967
43. Werner, S.C., The Thyroid, 3. Aufl., 85-89, S.H. Ingbar: 90-92 590-595 New York 1971
44. Windhager, E.E., Renal transfer of sodium, chloride and potassium. In: Amer. J. Med. 36 643 (1964) G. Giebisch:
45. Wirz, H.: Prinzip des Haarnadelgegenstromsystems. In: Nierensymposium Göttingen 1959. 101-108 Stuttgart 1960

Lebenslauf

Am 31. Januar 1950 wurde ich als Sohn von Dr. phil. Josef Sekker und seiner Ehefrau Eleonore, geb. Bara, in Groß-Gerau in Hessen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Groß-Gerau wurde ich 1960 in das altsprachliche Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt aufgenommen, wo ich am 19. Juni 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1968/69 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Hier bestand ich am 7. Oktober 1969 die naturwissenschaftliche, am 23. März 1971 die ärztliche Vorprüfung und legte nach dem elften Semester am 18. Juni 1974 das medizinische Staatsexamen ab.

Mit den theoretischen Vorbereitungen und den praktischen Versuchen zu der vorliegenden Doktorarbeit begann ich im Herbst 1972.

Nachdem ich fünf Monate lang als Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik I der Städtischen Kliniken in Darmstadt bei Herrn Prof. Dr. med. I. Staib tätig war, setze ich meine Ausbildung seit 1. Februar 1975 an der Medizinischen Klinik I des gleichen Klinikums bei Herrn Prof. Dr. med. F. Anschütz fort.

